

TERAPIA ANTINFIAMMATORIA DELLE INFEZIONI

Anti-Inflammatory Therapy of Infections

*Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Wawrzuta D.
Encyclopedia of Infection and Immunity 2022, Vol. 4: 791-7.*

INTRODUZIONE

L'infiammazione svolge una funzione centrale nella fisiopatologia delle infezioni, rappresentando uno dei principali meccanismi di difesa dell'organismo. La fase infiammatoria acuta provoca però anche una serie di sintomi spiacevoli, quali dolore, innalzamento della temperatura corporea, arrossamento, gonfiore e perdita di funzione, per i quali vengono ampiamente utilizzati farmaci antinfiammatori di diverse classi, allo scopo di alleviare tale sintomatologia. Gli agenti antinfiammatori agiscono quindi da modificatori della risposta infiammatoria dell'ospite e potrebbero svolgere un ruolo cruciale nella gestione dell'infezione acuta e cronica prevenendo il danno d'organo conseguente a una risposta infiammatoria eccessiva, come nel caso del COVID-19. Questo articolo presenta i principali gruppi di farmaci antinfiammatori, il loro utilizzo nel trattamento delle infezioni e i rischi associati.

IMPIEGO DEI FARMACI ANTINFIAMMATORI NELLE INFEZIONI E RISCHI ASSOCIATI

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)

I FANS agiscono sull'infiammazione riducendo il dolore e abbassando la febbre. Già noti tra i Sumeri e gli antichi Egizi, che estraevano salicina dalla corteccia di salice, ad oggi includono tra i più diffusi ibuprofene, diclofenac, napros-

sene e acido acetilsalicilico. Questi farmaci inibiscono l'attività degli enzimi cicloossigenasi (COX-1 e COX-2) responsabili della sintesi dei prostanoidei dall'acido arachidonico. I prostanoidei comprendono prostaglandine, prostacicline (PGE2, PGD2, PGF2, PGI2) e trombossano (Tx). I mediatori lipidici esercitano molti effetti biologici sui sistemi ematologico, polmonare, renale e cardiovascolare. Inibendo gli enzimi COX, i FANS riducono quindi efficacemente l'infiammazione, la febbre e il dolore. Tuttavia, ridurre i sintomi e i segni di infiammazione può fornire un falso senso di sicurezza e ritardare la diagnosi di infezione. L'uso di FANS infatti riduce da una parte la formazione di prostaglandine, dall'altra influenza altri componenti del sistema immunitario. Ad esempio, essi inibiscono le funzioni dei granulociti (aggregazione, degranolazione, chemiotassi e fagocitosi) e migliorano la produzione di citochine, incluso il fattore di necrosi tumorale (TNF). Così, anche un'infezione marginale, normalmente ben controllata dal sistema immunitario, può sviluppare processi infettivi potenzialmente letali, come l'insorgenza improvvisa di shock, insufficienza d'organo o infezione aggressiva. L'utilizzo di FANS in pediatria può peggiorare il decorso di alcune malattie infettive. Nei pazienti con varicella, ad esempio, è stato dimostrato che ibuprofene aumenta il rischio di

infezioni da streptococco gruppo A (GAS) a livello della pelle e dei tessuti molli; evidenze indicano anche una forte associazione tra l'uso di FANS e infezioni necrotizzanti gravi dei tessuti molli. Ancora, l'uso pre-ospedaliero di ibuprofene nei bambini può aumentare il rischio di polmonite complicata, compreso l'empitema. Evidenze scientifiche mostrano l'effetto cumulativo del dosaggio di ibuprofene su un rischio più significativo di complicazioni di polmonite nei bambini con polmonite acquisita in comunità. Alcune casistiche suggeriscono inoltre una connessione tra l'uso di FANS e la progressione delle infezioni da streptococco a shock e insufficienza multiorgano. Pertanto, in presenza di infezioni è necessario valutare attentamente il trattamento sintomatico con FANS, che potrebbe aumentare il rischio di gravi complicazioni batteriche. Per questo motivo, dovrebbe sempre essere considerata la terapia antibiotica parallela.

Glucocorticoidi

La classe dei glucocorticoidi agisce riducendo l'attività del sistema immunitario, per cui trovano largo impiego nelle malattie autoimmuni, allergie e asma. Sono altresì considerati per ridurre i sintomi e le sequele di infezioni gravi: nella meningite batterica, i glucocorticoidi possono ridurre l'edema cerebrale associato, l'aumento della pressione intracranica, il flusso sanguigno cerebrale alterato, la vasculite cerebrale e la lesione neuronale diminuendo la risposta infiammatoria, ma non possono invertire il danno verificato prima del trattamento. Una metanalisi condotta dalla Cochrane Library suggerisce che nei pazienti con sepsi ci sia una relazione tra l'impiego di glucocorticoidi e la riduzione della durata del soggiorno in ospedale o unità di te-

rapia intensiva, e probabilmente della mortalità. Sia nei bambini che negli adulti, tuttavia, le raccomandazioni non sono forti a causa degli eventi avversi correlati (ipernatriemia, iperglicemia). Alcuni studi indicano l'utilità dei glucocorticoidi nel ridurre i sintomi delle infezioni virali, come il mal di gola nella mononucleosi infettiva da virus Epstein-Barr. Nelle infezioni delle vie respiratorie superiori, i glucocorticoidi orali o intranasali accelerano la risoluzione dell'otite media con versamento, ma non migliorano la qualità della vita del paziente. I corticoidi topici invece sono utili nel trattamento a breve termine della congiuntivite. Tuttavia, secondo la maggior parte delle linee guida, il loro uso dovrebbe essere limitato ai casi gravi, tenendo conto degli eventi avversi che includono il prolungamento delle infezioni adenovirali, il peggioramento del decorso dell'infezione da Herpes simplex virus, l'aumento della pressione intraoculare, del glaucoma o della cataratta. Pertanto, nella scelta degli steroidi bisogna valutare se i benefici della terapia superano i rischi.

Colchicina

Comunemente utilizzata per trattare la gotta e la sindrome di Behcet, la colchicina può essere di supporto nel trattamento delle infezioni, poiché depolimerizza la tubulina causando l'inibizione di vari processi infiammatori e la migrazione e attivazione dei neutrofili. Alcune evidenze mostrano ad esempio che la colchicina potrebbe essere utile nella gestione di malattie epatiche virali riducendo i tempi di peggioramento, di ospedalizzazione e la mortalità in pazienti COVID-19. Purtroppo è noto anche un incrementato rischio di polmonite correlato all'uso di colchicina.

Terapia antinfiammatoria per l'infezione da COVID-19

Nell'evoluzione dell'infezione da COVID-19 si distinguono tre fasi. Una prima fase, in cui il virus infiltra le cellule del parenchima polmonare; una seconda, in cui si verificano lesioni del tessuto polmonare a causa dell'attivazione da parte dell'ospite della risposta immunitaria contro l'agente patogeno; un'ultima fase, chiamata cascata infiammatoria ("tempesta di citochine"), in cui vi è un'eccessiva risposta infiammatoria all'infezione da SARS-CoV-2 con carica virale non correlata al peggioramento dei sintomi.

I segnali creati dal virus SARS-CoV-2 provocano l'assemblaggio di un complesso proteico proinfiammatorio, tra cui IL-1b e IL-6 che attivano i neutrofili che infiltrano i polmoni e i tessuti di altri organi. I neutrofili degranulano e rilasciano più citochine, chemochine e proteasi, causando l'infiammazione degli organi colpiti con conseguente insufficienza d'organo. I neutrofili colpiscono

anche le arterie favorendo le trombosi. L'utilizzo di farmaci antinfiammatori nel trattamento del COVID-19 si basa sull'idea di fermare l'attivazione della tempesta di citochine. Solitamente, nel COVID-19, si utilizzano corticosteroidi e anticorpi monoclonali immunomodulatori.

Nei pazienti più gravi, i corticosteroidi sistemici sono fortemente raccomandati poiché determinano una minore mortalità tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e tra quelli che ricevono ossigeno senza ventilazione meccanica; i pazienti senza supporto respiratorio invece non hanno tratto beneficio dall'assunzione di corticosteroidi.

I farmaci antinfiammatori possono essere utilizzati nella sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) conseguente all'infezione da SARS-CoV-2. Questa rara malattia infiammatoria sistemica si verifica principalmente nei bambini e può portare a una rapida insufficienza multiorgano e alla necessità di terapia intensiva.

KEY POINTS

- L'infiammazione svolge un ruolo centrale nella fisiopatologia delle infezioni, essendo uno dei principali meccanismi di difesa del corpo.
- I farmaci antinfiammatori sono spesso utilizzati nel trattamento delle infezioni per attenuare i sintomi che le accompagnano, agiscono come modificatori della risposta immunitaria dell'ospite e potrebbero svolgere un ruolo cruciale nella gestione di infezioni acute e croniche con eccessiva infiammazione che impedisce lesioni agli organi, ad esempio il COVID-19.
- Tuttavia, gli agenti antinfiammatori generalmente compromettono il sistema immunitario.
- I FANS inibiscono le funzioni dei granulociti e aumentano la produzione di citochine, tra cui il TNF, e possono contribuire alla comparsa di infezioni batteriche dei tessuti molli o possono rendere letale un'infezione minore, di solito ben controllata dal sistema immunitario.
- L'attenuazione dei sintomi e dei segni di infiammazione del paziente infetto può fornire un falso senso di sicurezza e ritardare la diagnosi di infezioni gravi.

